

Susceptibilidad antimicrobiana en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales: experiencia de 43 meses

Dr. Luis Alfonso Mendoza Tascón^{1*}

Dra. Martha D. Arias Guatibonza²

¹ Pediatra Neonatólogo, Cand. M. Sc. Epidemiología, Universidad del Valle.

Coordinador Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de la Fundación Hospital San José de Buga, Valle del Cauca, Colombia.

Neonatólogo Clínica Santillana-Salud Coop., Cali.

Neonatólogo Clínica San Francisco Tulúa, S.A.

Docente de Neonatología, Universidad de Santiago de Cali y Universidad Central del Valle, Valle del Cauca, Colombia.

² Pediatra de la Fundación Hospital San José de Buga, Comfenalco, Valle del Cauca, Colombia.

Resumen

Objetivo: evaluar la etiología de las infecciones extrahospitalarias (IEH) e intrahospitalarias (IIH) y la susceptibilidad antibiótica de los microorganismos aislados en pacientes de una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

Pacientes y métodos: estudio prospectivo realizado en 75 aislamientos bacterianos. Se identificó la susceptibilidad de las cepas mediante MicroScan 4 (Dade Behring) y se confirmó con sensibilizadores estándar. Se calculó la frecuencia de infecciones por 100 ingresos, y se analizó la susceptibilidad y resistencia para los diferentes grupos bacterianos.

Resultados: la incidencia de IEH fue de 2.1% y la de IIH fue de 1.5%. Entre las IEH y las IIH predominaron bacterias Gram negativas como *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*. Los agentes Gram positivos *Streptococcus* y *Listeria monocytogenes* fueron los principales responsables de las IEH, mientras que los *Staphylococcus coagulasa negativos* fueron los microorganismos principalmente aislados en las IIH. Entre las IEH existe una alta resistencia a la ampicilina por parte de las *Escherichias* (71%) y de las *Klebsiellas* (60.0%), mientras que respecto a la gentamicina fue de 23% y 40%, respectivamente. En las IIH, las *Escherichias* y las *Klebsiellas* tienen una sensibilidad inferior a 30% a la ampicilina; para cefotaxima son sensibles 42.9% de las *Escherichias* y 16.7% de las *Klebsiellas*; para cefepime son sensibles 33.3% de las *Escherichias* y 14.3% de las *Klebsiellas*; para meropenem son sensibles 100% de las *Escherichias* y 80.0% de las *Klebsiellas*, mientras que amikacina y piperacilina-tazobactam muestran mejor sensibilidad (*Escherichias* 100% y *Klebsiellas* 87.5% de susceptibilidad).

Conclusiones: la elevada resistencia de los microorganismos extrahospitalarios e intrahospitalarios aislados, y la variedad de patrones identificados corrobora la emergencia de esta problemática en la institución de referencia.

Palabras clave: infección neonatal, antibióticos, susceptibilidad, resistencia a antibióticos.

Abstract

Objective: to evaluate the etiology of extra (IEH) and nosocomial (IIH) and the antibiotic susceptibility of microorganisms isolated from patients in a Neonatal Intensive Care Unit.

Patients and methods: prospective study in 75 isolates. The susceptibility of strains was identified by MicroScan 4 (Dade Behring) and confirmed with standard discs specific. We calculated rates for each 100 admissions and analyzed the susceptibility and resistance to different bacterial groups.

Results: the incidence of IEH was 2.1% and 1.5% for the IIH. Among all IEH and IIH were predominant Gram-negative bacteria such as *Escherichia coli*, and *Klebsiella pneumoniae*. *Streptococcus* and *Listeria monocytogenes* (Gram-positive bacteria) were the most responsible for IEH, while the mainly microorganism isolated was coagulase-negative Staphylococci from nosocomial infections. Among the IEH is highly resistant to ampicillin by *Escherichia* (71.0%) and *Klebsiella* (60.0%), while gentamicin was 23.0% and 40.0%

*Correspondencia:

Dr. Luis Alfonso Mendoza Tascón.

Dirección: Calle 12 A Sur N 5-33. Barrio El Albergue, Buga, Valle del Cauca, Colombia.

Correo electrónico: lamendozat@gmail.com

Teléfono: 3155707422.

Fax: 2270880.

respectively. In IHH, *Escherichia* and *Klebsiella* have a sensitivity of less than 30.0% to ampicillin, cefotaxime sensitive for 42.9% of *Escherichia* and 16.7% of *Klebsiella*, sensitive to cefepime 33.3% of *Escherichia* and 14.3% of *Klebsiella*. At 100% of meropenem *Escherichia* sensitive and 80.0% of *Klebsiella*, while amikacin and piperacillin-tazobactam shows better coverage (100% and *Klebsiella*, *Escherichia*, 87.5% susceptibility).

Conclusions: the high resistance of microorganisms isolated outpatient and inpatient and variety of patterns identified, confirms the emergence of this problem in the institution concerned.

Keywords: neonatal infection, antibiotic susceptibility, antibiotic resistance.

Introducción

A pesar de los avances en la atención perinatal, las infecciones bacterianas siguen siendo una de las causas más importantes de enfermedad y muerte en la etapa neonatal. En este momento, éstas constituyen la principal causa de morbilidad en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) de todo el mundo. Un número elevado de estas infecciones son de origen nosocomial. La infección nosocomial o intrahospitalaria es aquella que se adquiere en el hospital por un paciente internado por una razón distinta de esa infección. Una infección que se presenta en un paciente internado en un hospital o en otro establecimiento de atención de salud en quien la infección no se había manifestado ni estaba en periodo de incubación en el momento de la hospitalización. Comprende las infecciones adquiridas en el hospital, pero manifestadas después del alta hospitalaria y también las infecciones ocupacionales del personal del establecimiento. En cuanto a los neonatos, se define como infección nosocomial cuando nace un niño y éste se infecta de 48 a 72 horas más tarde de una madre no infectada al ingreso.¹⁻⁵

Las patologías infecciosas afectan con más frecuencia a los extremos de la vida, siendo más importantes las ocurridas en neonatos y entre ellos los prematuros. Las infecciones pueden ser adquiridas por fuera y dentro de las UCIN, y esto depende de los distintos factores de riesgo que tiene cada uno. Los neonatos presentan una relativa inmadurez inmunitaria por la disminución de la actividad fagocítica y de la quimiotaxis de los neutrófilos, así como una deficiente capacidad de activación del complemento y niveles bajos de inmunoglobulina sérica, sobre todo los neonatos prematuros, características que explican las frecuencias elevadas de mortalidad por sepsis e infecciones. A lo anteriormente escrito, se añaden otras condiciones que favorecen las infecciones, entre las cuales están todas las que inducen el parto pretérmino, la ruptura prematura y prolongada de las membranas ovulares, y las infecciones

urinarias maternas, entre otras situaciones que se acompañan de la presencia de gérmenes potencialmente patógenos en el canal del parto.^{3,6,7} Como la resistencia bacteriana obedece a múltiples causas, entre las cuales las más importantes son el empleo inadecuado de los antibióticos de amplio espectro, se justifica este trabajo basado en la necesidad de identificar la resistencia bacteriana que afecta a nuestra UCIN y describir la variedad de los agentes etiológicos de la sepsis neonatal y las variaciones en los perfiles de susceptibilidad con el fin de crear una base que permita introducir métodos de prevención y sentar las pautas de las políticas para el uso adecuado de los antimicrobianos.⁸

El presente trabajo es un análisis de una base de datos que se realiza de manera prospectiva de los aislamientos bacterianos para aerobios en neonatos de la UCIN en la Fundación Hospital San José de Buga (FHSJB), Valle del Cauca, Colombia, desde el 1 de enero 2006 al 31 de julio de 2009. Los objetivos incluyeron: a) identificar los microorganismos más frecuentemente aislados en la UCIN de la FHSJB, Valle del Cauca, Colombia; b) evaluar el perfil de sensibilidad a los antibióticos de las bacterias aisladas, y c) proponer un esquema antibiótico empírico inicial para el tratamiento de las infecciones adquiridas fuera y dentro de la institución.

Materiales y métodos

Población

Desde una base de datos de los diferentes aislamientos bacterianos con las características sociodemográficas, clínicas, de laboratorio y microbiología de neonatos que se recoge de manera prospectiva desde enero de 2006 en la FHSJB, Institución de Salud de Tercer Nivel y Universitaria de referencia, se analizaron todos los resultados consecutivos de los informes de cultivos realizados entre el 1 de enero de 2006 y el 31 de julio de 2009. En el trabajo se

incluyeron neonatos de ambos sexos, con peso al nacer igual y superior a los 500 gramos, edad gestacional de 24 y más semanas al nacer, con edad cronológica de 0 a 30 días para los nacidos a término y mayores de 30 días sin sobrepasar las 44 semanas de edad gestacional corregida, esto si se trató de recién nacidos prematuros (<37 semanas al nacer) en quienes se aisló un microorganismo extrahospitalario o intrahospitalario. Se excluyeron aquellos casos que se consideraron aislamientos bacterianos resultado de contaminación de los cultivos o aquellas sospechas de procesos infecciosos sin aislamiento bacteriano. Durante este periodo, hubo 1,619 ingresos a la UCIN por todas las causas y se incluyeron 34 neonatos con infecciones extrahospitalarias (IEH) y 24 neonatos con infecciones intrahospitalarias (IIH).

Cultivos

Las muestras para hemocultivo se incubaron en el sistema automatizado BACTEC 9050 (Becton Dickison). La lectura se realizó en MicroScan 4 (Dade Berihng). El medio de cultivo empleado fue el medio automatizado BACTEC 9050. Los urocultivos se incubaron en medio estándar. La identificación se realizó en MicroScan 4 (Dade Berihng). El medio empleado fue agar sangre al 5% y agar McConkey. El líquido cefalorraquídeo (LCR) se cultivó en medio enriquecido de caldo de tioglicolato para luego subcultivarlos en agar sangre 5% y agar chocolate. La identificación se hizo en MicroScan 4 (Dade Berihng). Los gérmenes Gram positivos y Gram negativos se identifican a través de MicroScan 4 (Dade Berihng). La sensibilidad bacteriana se identificó en MicroScan 4 (Dade Berihng) y se confirmó con sensidiscos estándares.

Análisis estadístico

En el análisis univariado, se evaluó la distribución de las variables cuantitativas empleando la mediana y el rango intercuartil (debido a que la distribución de éstas no fue normal) y describiendo las frecuencias para las variables nominales. Posteriormente, entre la población con IIH e IEH se hallaron las diferencias entre las medianas empleando la prueba Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney), y la de Chi2 de Pearson para las variables nominales. Después se describen los diagnósticos, los tipos de cultivo según los aislamientos y los aislamientos bacterianos con los patrones de susceptibilidad y, finalmente, se evalúan estos patrones de sensibilidad antimicrobiana con los esquemas comúnmente utilizados en nuestra unidad neonatal. El estudio no tuvo conflicto de intereses y

se ajustó a las normas nacionales e internacionales de investigación con mínimo riesgo, además de ser aprobado por el Comité de Ética de la Institución. Para el análisis, se usó el paquete estadístico STATA® 10.0.

Resultados

Factores sociodemográficos

Durante el periodo evaluado hubieron 1619 ingresos, de los cuales se presentaron 34 IEH con aislamiento bacteriano en 34 neonatos (2.1%) y 25 IIH con aislamiento bacteriano en 24 neonatos (1.5%). La **Tabla 1** muestra las variables demográficas más importantes. Se encontró una diferencia significativa para edad gestacional y edad cronológica al momento del ingreso. No hubo diferencia para edad materna, gravidez, peso al nacer, género y vía de nacimiento.

Tabla 1. Características demográficas.

Variable	Neonatos con IEH (n=34)	Neonatos con IIH (n=24)	p
Edad materna (años)			
Mediana	20	25	0.067*
Rango intercuartil	18-25	20-29	
Edad gestacional (semanas)			
Mediana	38	34	0.048*
Rango intercuartil	34-39	31-38	
Gravidez			
Mediana	1	1	0.557*
Rango intercuartil	1-3	1-2	
Edad neonatal al ingreso (días)			
Mediana	8	0	0.000*
Rango intercuartil	0-19	0-0	
Peso al nacer (g)			
Mediana	2.600	2.020	0.122*
Rango intercuartil	2.057-3.012	1.240-2.850	
Sexo			
Hombres	25 (73.5%)	17 (68.0%)	0.821**
Mujeres	9 (26.5%)	8 (32.0%)	
Vía de nacimiento			
Vaginal	19 (55.9%)	10 (40.0%)	0.168**
Cesárea	15 (44.1%)	15 (60.0%)	

* Dos muestras de la prueba Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney).

** Chi2 de Pearson.

Diagnósticos y tipos de cultivos con aislamiento

La infección de vías urinarias (IVU) (42.2%), la sepsis (29.0%) y la sepsis asociada a neumonía (8.8%) fueron los diagnósticos responsables de 80% de las IEH, mientras que la sepsis asociada a catéter (SAC) (41.7%), la sepsis (25.0%), la enterocolitis necrotizante (ECN) (8.3%) y la IVU (8.3%), entre otras, fueron responsables de más de 80% de las IIH (Tabla 2 y 3).

En total se obtuvieron 75 cultivos positivos para aerobios facultativos en IEH e IIH durante el periodo evaluado. La distribución de éstos se encuentra en la Tabla 4.

Tabla 2. Diagnóstico en IEH con aislamientos realizados en la UCIN.

Diagnóstico (n=34 neonatos)	Frecuencia (%)
Infección urinaria	42.1
Sepsis	29.3
Sepsis + neumonía	8.7
Meningitis	5.9
Sepsis + ECN [†] IIIB	2.8
IVU [‡] + sepsis	2.8
Meningitis + neumonía	2.8
Sepsis + meningitis	2.8
Sepsis + osteomielitis	2.8
Total	100

‡ IVU: infección de vías urinarias. † ECN, enterocolitis necrotizante.

Tabla 3. Diagnóstico en IIH con aislamientos realizados en la UCIN.

Diagnóstico (n=24 neonatos)	Frecuencia (%)
Sepsis asociada a catéter	41.7
Sepsis	25.0
ECN [†] IIA y III B	8.3
IVU [‡]	8.3
Sepsis + IVU [‡]	8.3
Sepsis + meningitis	4.2
Sepsis asociada a catéter + IVU [‡] + meningitis	4.2
Total	100

‡ IVU: infección de vías urinarias. † ECN, enterocolitis necrotizante.

Tabla 4. Tipos de cultivos con aislamientos realizados en la UCIN.

Tipo de muestra	IEH (n=36)		IIH (n=39)	
	n	Frecuencia (%)	n	Frecuencia (%)
Hemocultivo	17	47.2	20	51.3
Urocultivo	15	41.7	6	15.4
LCR	4	11.1	2	5.1
Catéter	0	0.0	11	28.2
Total	36	100	39	100

Aislamientos bacterianos

La Tabla 5 muestra los aislamientos bacterianos en IEH e IIH según tipo de cultivo. Entre las IEH en sangre y orina, el germen más importante fue la *Escherichia coli* (8/17=47.0% y 7/15=46.7%, respectivamente) y en LCR no hubo ninguno predominante; sin embargo, los Gram positivos fueron los más frecuentes. En cuanto a las IIH, en hemocultivos periféricos predominaron la *Klebsiella pneumoniae* (6/20=30.0%) y *Staphylococcus epidermidis* (5/20=25.0%); en hemocultivo por barrido de catéter la *Escherichia coli* (4/11=36.4%) y *Staphylococcus epidermidis* (3/11=27.3%) fueron los más importantes. En urocultivos, la *Klebsiella pneumoniae* (3/6=50.0%) y la *Escherichia coli* (2/6=33.3%) fueron las bacterias más frecuentemente aisladas. En LCR, la *Klebsiella pneumoniae* y *Empedobacter (F) brevis* (1/2= 50.0% cada uno) fueron los aislamientos más importantes.

En IEH, las infecciones tempranas (primeras 72 horas de vida) fueron, principalmente, ocasionadas por Gram negativos (*Escherichia coli* 46.7%, *Enterobacter agglomerans* 13.3% y *Pseudomona fluorescens/putida* 13.3%), mientras que en las infecciones de inicio tardío (después de las primeras 72 horas de vida) la *Escherichia coli* sigue siendo la principal (28.6%), seguida de la *Klebsiella pneumoniae* (19.0%), la *Pseudomona fluorescens/putida* (9.5%) y el *Streptococcus* del grupo B (9.5%), como se muestra en la Tabla 6.

Susceptibilidad de aislamientos de IEH

Para las infecciones extrahospitalarias, se encontró que la sensibilidad a la ampicilina oscila entre 29% y 40%, mientras que para la gentamicina las *Escherichia coli* y *fergusonii* tienen una sensibilidad de 77% y para las *Klebsiella pneumoniae* y *ozaenae* de 60%. La *Pseudomonas aeruginosa* es 100% sensible a la gentamicina. Para la amikacina, la sensibilidad fue de 100% entre todos los aislamientos. Nótese que para los carbapenem, la *Escherichia coli* muestra una sensibilidad de 80% para imipenem y de 90% para meropenem. La sensibilidad al cefepime de *Escherichia coli* es de 86%, de las *Klebsiellas* de 50% y de la *Pseudomonas aeruginosa* de 100% (Tabla 7).

El *Streptococcus* del grupo B y otros *Streptococcus* son 100% sensibles a la penicilina, la *Listeria*

Tabla 5. Aislamientos bacterianos según tipo de cultivo y de infección.

Cultivo	Aislamientos de IEH (n=36)	%	Aislamientos de IIH (n=39)	%
Sangre periférico	17	50.0	20	80.0
<i>Escherichia coli</i>	8	23.5	5	20.0
<i>Enterobacter agglomerans</i>	2	5.9	0	0.0
<i>Streptococcus</i> del grupo B	2	5.9	0	0.0
<i>Listeria monocytogenes</i>	2	5.9	0	0.0
<i>Pseudomona fluorescens/putida</i>	1	2.9	0	0.0
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	2.9	0	0.0
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	2.9	1	4.0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>			6	24.0
<i>Staphylococcus epidermidis</i>			5	20.0
<i>Empedobacter (F) brevis</i>			1	4.0
<i>Staphylococcus hominis</i>			1	4.0
<i>Staphylococcus coagulasa negativo</i>			1	4.0
Sangre por catéter			11	44.0
<i>Escherichia coli</i>			4	16.0
<i>Staphylococcus epidermidis</i>			3	12.0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>			2	8.0
<i>Staphylococcus hominis</i>			1	4.0
<i>Staphylococcus coagulasa negativo</i>			1	4.0
Orina	15	44.1	6	24.0
<i>Escherichia coli</i>	7	20.6	2	8.0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	11.8	3	12.0
<i>Klebsiella ozaenae</i>	1	2.9	0	0.0
<i>Proteus penneri</i>	1	2.9	0	0.0
<i>Proteus mirabilis</i>	1	2.9	0	0.0
<i>Serratia sp.</i>	1	2.9	0	0.0
<i>Enterobacter agglomerans</i>	0	0.0	1	4.0
Líquido cefalorraquídeo	4	11.8	2	8.0
<i>Escherichia fergusonii</i>	1	2.9	0	0.0
<i>Streptococcus viridans</i>	1	2.9	0	0.0
<i>Streptococcus sanguis</i>	1	2.9	0	0.0
<i>Listeria monocytogenes</i>	1	2.9	0	0.0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	0.0	1	4.0
<i>Empedobacter (F) brevis</i>	0	0.0	1	4.0

monocytogenes es 100% sensible a la ampicilina y el *Staphylococcus aureus* es 100% sensible a la oxacilina, rifampicina, linezolid y vancomicina en las IEH (**Tabla 8**).

La **Figura 1** ilustra la sensibilidad de los microorganismos extrahospitalarios Gram positivos y Gram negativos, mostrando que el esquema empírico empleado según la guía antibiótica de nuestra UCIN (ampicilina más gentamicina) tienen una cobertura de 84% según la sensibilidad antimicrobiana, mientras que el esquema ampicilina más amikacina es de 100%.

Susceptibilidad de aislamientos en las infecciones intrahospitalarias

La mayoría de los aislamientos en IIH fueron bacterias Gram negativas. Entre todos los aislamientos, la susceptibilidad a la gentamicina no superó 50%. A la amikacina, la *Escherichia coli* fue 100% sensible, lo que no ocurrió con las *Klebsiellas* (87.5%), y con *Enterobacter agglomerans* y *Empedobacter brevis* (50%). Respecto al cefepime, la sensibilidad no superó 33.3%, y en cuanto al meropenem, la *Escherichia coli* fue 100% sensible, y las *Klebsiellas* 80%, mientras que para el *Enterobacter agglomerans* y el *Empedobacter brevis* la sensibilidad fue negativa. Para la piperacilina-tazobactam, *Escherichia coli*, *Klebsiellas* y los otros aislamientos (*Enterobacter agglomerans* y *Empedobacter brevis*) fueron sensibles 100%, 85.7% y 100%, respectivamente (**Tabla 9**).

Los aislamientos intrahospitalarios Gram positivos correspondieron en su mayoría a *Staphylococcus coagulasa negativos* (SCoN). Para éstos, la sensibilidad a la oxacilina fue de 16%, a rifampicina de 80%, y a linezolid, teicoplanina y a vancomicina de 100%. El

Tabla 6. Aislamientos bacterianos en IEH tempranas y tardías.

Tipo de infección /tipo de bacteria	Infección temprana		Infección tardía	
	n	(%)	n	(%)
<i>Escherichia coli</i>	7	46.7	6	28.6
<i>Enterobacter agglomerans</i>	2	13.3	0	0.0
<i>Pseudomonas fluorescens/putida</i>	2	13.3	2	9.5
<i>Listeria monocytogenes</i>	1	6.7	1	4.8
<i>Streptococcus viridans</i>	1	6.7	0	0.0
<i>Streptococcus sanguis</i>	1	6.7	0	0.0
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	6.7	0	0.0
<i>Streptococcus</i> del grupo B	0	0.0	2	9.5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	0.0	4	19.0
<i>Klebsiella ozaenae</i>	0	0.0	1	4.8
<i>Proteus penneri</i>	0	0.0	1	4.8
<i>Proteus mirabilis</i>	0	0.0	1	4.8
<i>Escherichia fergusonii</i>	0	0.0	1	4.8
<i>Serratia</i> sp.	0	0.0	1	4.8
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	0.0	1	4.8
Total	15	100	21	100

Staphylococcus aureus no fue sensible a la oxacilina y 100% sensible a la rifampicina, linezolid, teicoplanina y vancomicina (Tabla 10).

La Figura 2 ilustra la sensibilidad de los microorganismos intrahospitalarios Gram positivos y Gram negativos. En ésta vemos la manera en que esquemas como oxacilina más amikacina, y meropenem más vancomicina tienen una cobertura inferior al esquema empírico de vancomicina más amikacina, superándolo en aproximadamente 30 y 25%, respectivamente.

Discusión

Aspectos sociodemográficos

En este trabajo, se presentan los resultados de 75 aislamientos bacterianos de aerobios facultativos de muestras obtenidas de 58 neonatos hospitalizados en la UCIN de la FHSJB, que atiende a la población del municipio de Buga y a municipios del centro y norte del Valle del Cauca, Colombia. La infecciones bacterianas no nosocomiales o extrahospitalarias confirmadas con aislamiento bacteriano correspondieron a 2.1% de los ingresos, mientras que 1.5%

de los neonatos que ingresaron en el periodo evaluado presentaron alguna IIH comprobada.

Los neonatos con IEH tuvieron madres más jóvenes que las que presentaron IIH (mediana de 20 años, rango intercuartil 18-25 años vs. mediana de 25 años, rango intercuartil 20-29 años); sin embargo, esta diferencia no fue significativa ($p>0.05$). Igualmente, la mayoría de los neonatos con IEH eran a término en comparación con los que presentaron IIH y, por ende, con mejor peso (mediana 2600 gramos, rango intercuartil 2.057-3.012 vs. 2.020 gramos, rango intercuartil 1.240-2.850 gramos). Las IIH se presentaron principalmente en prematuros ($p<0.05$), mientras que las IEH en neonatos a término ($p<0.05$). Asimismo, 89% de los neonatos con IIH ingresaron con 0 días de edad, mientras que los neonatos con IEH, 32.3% tenían 0 días al ingreso y 52.9% más de siete días, diferencia que fue estadísticamente significativa ($p<0.05$). Los varones fueron los más afectados en los dos tipos de infecciones. La vía de nacimiento no fue diferente entre ambos tipos de infección.

Infecciones extrahospitalarias

La IVU es la principal causa infecciosa de ingreso en nuestra unidad neonatal y, junto con la sepsis y la

Tabla 7. Sensibilidades antimicrobianas en aislamientos Gram negativos de IEH.

Gram negativos extrahospitalarios	<i>E. coli</i> (n=13) <i>E. fergusonii</i> (n=1)	<i>K. pneumoniae</i> (n=4) <i>K. ozaenae</i> (n=1)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n=2)	Otras* (n=6)
Antibiótico	%	%	%	%
Amikacina	100.0	100.0	100.0	100.0
Amoxa-clavulanato	100.0	100.0		50.0
Ampic-sulbactam	20.0	60.0		0.0
Ampicilina	29.0	40.0		50.0
Aztreonam	71.0	0.0	0.0	67.0
Cefazolin	64.0	50.0		80.0
Cefepime	86.0	50.0	100.0	0.0
Cefotaxima	91.0	67.0	0.0	100.0
Ceftazidima	92.0	67.0	50.0	0.0
Ceftriaxona	92.0	67.0	50.0	67.0
Cefuroxima	82.0	50.0		0.0
Cefalotina	78.0	40.0		100.0
Ciprofloxacina	90.0	80.0	100.0	80.0
Gentamicina	77.0	60.0	100.0	100.0
Imipenem	80.0	100.0	100.0	100.0
Levofloxacina	89.0	75.0	50.0	100.0
Meropenem	90.0	100.0	100.0	100.0
Moxifloxacina	86.0			100.0
Nitrofurantoina	80.0	0.0		100.0
Norfloxacina	100.0			100.0
Piperrac-tazobactam	91.0	67.0	100.0	0.0
Piperacilina	60.0	0.0	100.0	100.0
Tetraciclina	33.0	67.0		100.0
Tícarc-clavulanato	86.0	67.0	0.0	100.0
Tobramicina	78.0	100.0	100.0	100.0
Trimetoprim-sulfa	69.0	67.0	0.0	100.0

* *Proteus penneri* (1), *Proteus mirabilis* (1), *Enterobacter agglomerans* (2), *Serratia* (1), *Enterobacter aerogenes* (1).

neumonía, son responsables de 80% de las IEH neonatales. Las bacterias Gram negativas fueron las más frecuentemente aisladas en estos pacientes, debido a que las IVU (principal infección) es ocasionada por este tipo de microorganismo, siendo la principal la *Escherichia coli* con 23.5%. La IVU es la infección bacteriana grave más importante en la edad neonatal, con una prevalencia entre 0.1 y 1.0%,⁹⁻¹¹ a pesar de que los prematuros pueden presentar una mayor frecuencia de estas infecciones, con un porcentaje de 10 a 25%, con una relación inversa respecto al peso al nacer.^{12,13} La sepsis es responsable

en nuestro trabajo de más de 30% de las infecciones con aislamientos bacterianos, algunas de ellas con compromiso de otro órgano (pulmón, intestino, sistema nervioso y hueso). El *Streptococcus* del grupo B es uno de las bacterias que está asociada con sepsis neonatal, superando en algunos países industrializados a la *Escherichia coli*, con incidencias que oscilan entre 0.47 y 0.72 por cada 1000 nacidos vivos.¹⁴⁻¹⁶ En un estudio realizado por Hayde y cols.¹⁷ con infecciones bacterianas ocurridas en la primera semana de vida, encontraron que de 408 aislamientos, 40.7% fueron *Streptococcus* del gru-

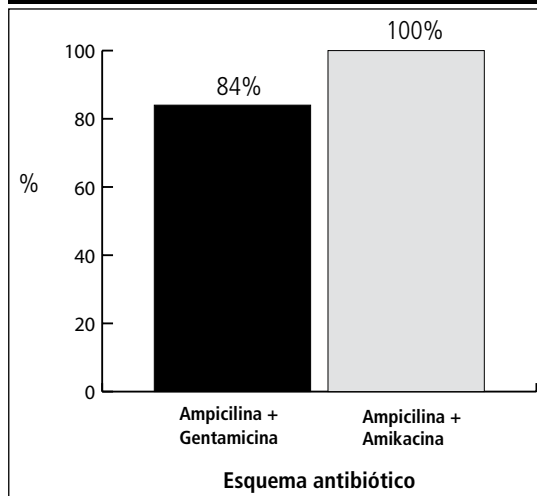
Tabla 8. Sensibilidades antimicrobianas en aislamientos Gram positivos de IEH.

Gram positivos extrahospitalarios	SGB*	<i>S. viridans</i> y <i>sanguis</i> =1 c/u	<i>L. monocytogenes</i>	<i>S. aureus</i>
Número de aislamientos	n=2	n=2	n=2	n=1
Sensibilidad antibiótica	%	%	%	%
Ampicilina	100.0	100.0	100.0	
Cefotaxima		50.0		
Cefazolin				100.0
Eritromicina		100.0		0.0
Ofloxacina	100.0			
Oxacilina		100.0		100.0
Penicilina cristalina	100.0	100.0		
Rifampicina				100.0
Linezolid				100.0
Vancomicina		100.0		100.0
Ciprofloxacina				100.0
Piperacilina/tazobactan				100.0
Trimetoprim sulfa				100.0

* SGB: *Streptococcus* del grupo B.

po B, seguido de *Escherichia coli* (17.2%), *Streptococcus viridans* (16.4%), *Enterococcus* sp. (3.9%), *Staphylococcus aureus* (3.7%), *Streptococcus* del grupo D (2.9%), *Klebsiella* sp. (2.2%) y *Listeria monocytogenes* (1.5%), entre otros. En nuestro trabajo

Figura 1. Susceptibilidad antimicrobiana según esquema antibiótico empírico para aislamiento en infecciones extrahospitalarias. UCIN Fundación Hospital San José de Buga, enero 2006 a julio 2009.



hubo pocos casos de infecciones por *Streptococcus* del grupo B, quizás debido a cambios en la terapia antibiótica antenatal, con el empleo en el intraparto de profilaxis antibiótica (ampicilina o penicilina cristalina). Por otro lado, uno de los microorganismos implicados en nuestras sepsis fue la *Listeria monocytogenes*, cuya característica principal es la de simular una aspiración de líquido amniótico, ya que existe el antecedente de coloración amarillada del líquido amniótico o de los loquios maternos asociados a dificultad respiratoria grave.¹⁸

Hubo una alta resistencia de las diferentes bacterias Gram negativas a la ampicilina. Las *Escherichias* son resistentes a este antibiótico en 71%, las *Klebsiellas* en 60%, mientras que otras enterobacterias en 50%; 9% de las *Escherichias* son resistentes a la cefotaxima, mientras que las *Klebsiellas* son resistentes en 33%. A la gentamicina, 23% de las *Escherichias* y 40% de las *Klebsiellas* son resistentes también. Llama la atención que 10% de las *Escherichias* son resistentes al meropenem. Asimismo, es interesante el hallazgo que indica que 100% de los microorganismos Gram negativos en IEH son sensibles a la amikacina.

Por otro lado, en el cuidado neonatal, el uso de antibióticos de amplio espectro es frecuente debi-

Tabla 9. Sensibilidades antimicrobianas en aislamientos Gram negativos de IIH.

Gram negativos intrahospitalarios	<i>Escherichia coli</i> (n=7)	<i>K. pneumoniae</i> (n=7) <i>K. oxitoca</i> (n=1)	Otras* (n=2)
Antibiótico	%	%	%
Amikacina	100.0	87.5	50.0
Amoxa-clavulanato	0.0	50.0	
Ampic-sulbactam	40.0	37.5	
Ampicilina	28.6	25.0	100.0
Aztreonam	33.3	0.0	0.0
Cefazolin	33.3	14.3	
Cefepime	33.3	14.3	0.0
Cefotaxima	42.9	16.7	0.0
Ceftazidima	33.3	33.3	0.0
Ceftriaxona	33.3	16.7	0.0
Cefuroxima	33.3	14.3	
Cefalotina	40.0	14.3	
Ciprofloxacina	100.0	57.1	100.0
Gentamicina	42.9	12.5	50.0
Imipenem	100.0	87.5	0.0
Levofloxacina	100.0	100.0	100.0
Meropenem	100.0	80.0	0.0
Moxifloxacina	100.0	80.0	
Nitrofurantoina	100.0		
Norfloxacina	100.0		
Piperac-tazobactam	100.0	85.7	100.0
Piperacilina	16.7	0.0	0.0
Tetraciclina		0.0	
Ticarc-clavulanato	40.0	57.1	0.0
Tobramicina	42.9	14.3	50.0
Trimetoprim-sulfa	85.7	100.0	100.0

* *Enterobacter agglomerans* y *Empedobacter brevis*.

do a los factores de riesgo para infección neonatal que preceden al nacimiento, como los partos fuera de la institución de salud, la ruptura prolongada de membranas, procesos infecciosos maternos, partos prematuros espontáneos, entre otros, a pesar de que sólo de 2% a 4% de los recién nacidos que reciben antibióticos desarrollan una infección.¹⁹⁻²¹ La interpretación rutinaria de los parámetros clínicos y de laboratorio es generalmente de poca ayuda en la distinción entre neonatos infectados con bacterias resistentes y microorganismos susceptibles, además que los

hemocultivos con frecuencia son negativos y sus resultados sólo están disponibles después de 24 horas de tomados.²² En un trabajo realizado por Metsvaht cols.²³ encontraron que factores como trombocitopenia $<94,500/\text{mm}^3$ concomitante con la necesidad de medicamentos vasoactivos, el conteo de leucocitos menor a $3,500/\text{mm}^3$ o mayor a $39,800/\text{mm}^3$, o una glicemia por debajo de 1.65 mmol/L a las 72 horas de vida, son predictores de falla terapéutica empírica a los esquemas antibióticos ampicilina o penicilina cristalina asociado a gentamicina.

Tabla 10. Sensibilidades antimicrobianas en aislamientos Gram positivos de IIH.

Gram positivos intrahospitalarios	SCoN (n=6)	<i>S. aureus</i> (n=1)
Sensibilidad antibiótica	%	%
Ampicilina	50.0	0.0
Aztreonam	0.0	0.0
Cefazolin	20.0	
Cefepime	25.0	
Cefotaxima	40.0	
Ceftazidima	50.0	
Ceftriaxona	50.0	
Cefuroxima	25.0	
Cefalotin	25.0	
Ciprofloxacina	33.0	
Imipenem	20.0	
Meropenem	25.0	
Tetraciclina	60.0	
Ticarcilina/ácido clavulánico	25.0	
Trimetoprim sulfam	100.0	0.0
Cloramfenicol	80.0	0.0
Clindamicina	17.0	0.0
Eritromicina	33.0	0.0
Ácido fusídico	75.0	
Ofloxacina	50.0	
Oxacilina	17.0	0.0
Penicilina cristalina	33.0	0.0
Rifampicina	80.0	100.0
Synercid	100.0	100.0
Teicoplanina	100.0	100.0
Vancomicina	100.0	100.0

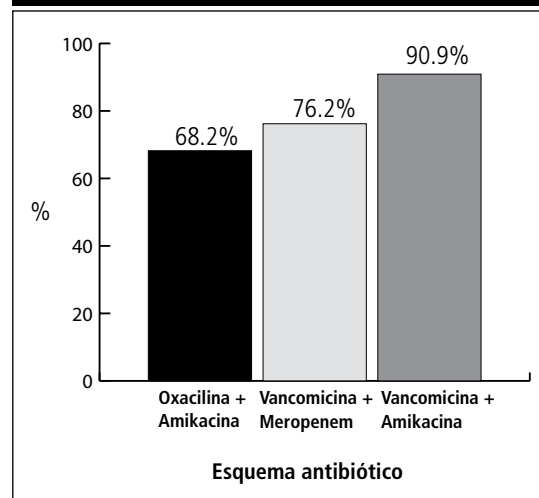
* SCoN: *Staphylococcus coagulasa* negativo.

Por otro lado, los antibióticos administrados durante el trabajo de parto pueden estar asociados con esta resistencia por presión de selección a los microorganismos que colonizan a las madres o a sus neonatos. Hasta el momento no se ha detectado resistencia a la penicilina por el *Streptococcus* del grupo B, por ello es el antibiótico de elección.²⁴ Sin embargo, la penicilina no es efectiva contra bacterias Gram negativas, como la *E. coli*. La ampicilina es el antibiótico profiláctico más empleado por los obstetras en nuestra institución, algo similar a lo

ocurrido en otros países, donde la resistencia a este antibiótico va en aumento.²⁵

Infecciones intrahospitalarias

La sepsis en las UCIN obedece a varios factores, entre los que se encuentran los procedimientos invasivos, la mayor sobrevivencia de neonatos cada vez más prematuros y el empleo de combinaciones antibióticas necesarias para combatir los diferentes tipos de infecciones. Se estima que la incidencia de IIH en las UCIN es entre 6.2 y 50.7 infecciones por cada 100 admisiones o egresos, y de 4.8 a 6.2 infecciones por cada 1000 pacientes días.²⁶⁻³² Para nosotros la incidencia de las IIH fue de 1.5 por cada 100 admisiones con la aclaración de que sólo tuvimos en cuenta a la infección nosocomial comprobada cuyos casos tuvieron algún aislamiento bacteriano y no incluimos las neumonías nosocomiales y asociadas a ventilador, conjuntivitis, enterocolitis necrotizante, infecciones de tejidos blandos u otras en las que no se aislara una bacteria de algún líquido estéril. Lo anterior puede sugerir que la infección nosocomial sospechada es mucho más frecuente en ocurrencia que la infección nosocomial confirmada. Y el problema radica en que tenemos un estándar de oro muy limitado en el diagnóstico de sepsis verdadera. Ninguna prueba de laboratorio identifica a todos los pacientes que necesitan ser tratados y puede, incluso, ocurrir un exceso de tratamiento inevitable ante este tipo de infecciones.³³

Figura 2. Susceptibilidad antimicrobiana según esquema antibiótico empírico para aislamiento en IIH. UCIN Fundación Hospital San José de Buga, enero 2006 a julio 2009.

Los principales diagnósticos en nuestra Unidad Neonatal fueron la sepsis asociada a catéter (34.5%), la sepsis (27.6%), la enterocolitis necrotizante estados \geq IIA (10.3%) y la IVU (6.9%). Estos datos son similares a los informados por otros autores.³⁴ La mayoría de los aislamientos en nuestras IIH, independiente del tipo de cultivo, fueron microorganismos Gram negativos (61.6%); las principales fueron *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* con 30.8% cada una, seguido del *Staphylococcus epidermidis* con 20.5%, éstos son hallazgos similares a los de Salamati y cols.³⁴ Para Cifuentes y cols.,³⁵ en hemocultivos los principales aislamientos fueron Gram positivos (86.8%), entre los cuales 72% correspondieron a SCoN, y de éstos 65% fueron *Staphylococcus epidermidis*, similar a lo informado por López y cols.³⁶ para quienes el *Staphylococcus epidermidis* fue el más frecuente (42.0%) en las sepsis neonatales, después de *Escherichia coli* y *Klebsiella*. A diferencia del trabajo de Cifuentes y cols. y de otros autores^{35,37,38} (para quienes los SCoN predominaron en sus aislamientos), en el presente trabajo, los Gram negativos fueron los aislamientos más importantes en sangre, hallazgo similar a los trabajos de Ahmed y cols.,³⁹ Nambiar y cols.⁴⁰ y Stoll y cols.⁴¹

Evaluación de la efectividad de los esquemas antibióticos empíricos

Es preocupante que en el tratamiento empírico de las IEH empleado en nuestra UCIN, como lo es ampicilina y gentamicina para los neonatos procedentes de salas de parto, de cirugía e ingresados por urgencias desde las casas, tenga una cobertura tan sólo de 84%, pero es alentador que el esquema con ampicilina y amikacina responda con 100%. De igual manera, vemos cómo en el tratamiento empírico de las IIH, el esquema oxacilina y amikacina con 68.2%, y el esquema meropenem y amikacina con 76.2% no son los mejores para enfrentar empíricamente a las infecciones nosocomiales. Estos hallazgos identifican la necesidad de establecer urgentemente medidas para el empleo racional de estos antibióticos, además de todas las estrategias para evitar la aparición de infecciones nosocomiales.⁴²

Conclusión

A través de este análisis se pudo constatar la estabilidad en la circulación de los agentes causales de la sepsis neonatal extrahospitalaria e intrahospitalaria durante el periodo analizado, con predominio de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus* y *Listeria monocytogenes* en las IEH y de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Staphylococcus coagulasa* negativos entre las IIH. La elevada resistencia de los microorganismos aislados y su tendencia ascendente corrobora la emergencia de esta problemática en nuestra institución. Se deben revisar a través del Comité de Infecciones de la institución los esquemas empíricos empleados en el tratamiento de este tipo de infecciones. Sin embargo, hasta tanto no se realicen estos cambios, seguiremos con los esquemas adoptados por nuestra UCIN: esquema empírico para IEH primera elección ampicilina más gentamicina, segunda opción ampicilina más amikacina. Esquema empírico para IIH primera opción vancomicina más amikacina, segunda opción vancomicina más meropenem o cefepime.

Referencias

1. Ducl G, Fabry J, Nicolle L, Girard R, Perraud M, Prüss A, et al. Prevención de las infecciones nosocomiales. Guía práctica, 2003. Internet, en línea, disponible en: <http://www.who.int/csr/resources/publications/drugresist/PIspanish3.pdf>. Consultado el 16 de mayo de 2010.
2. Vergnano S, Sharland M, Kazembe P, Mwansambo C, Heath PT. Neonatal sepsis: an international perspective. *Arch Dis Child Fetal and Neonatal Ed* 2005;90:220-4.
3. Härtel C, Osthus I, Rupp J, Haase B, Röder K, Göpel W, et al. Characterization of the host inflammatory response to *S. epidermidis* in neonatal whole blood. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93:140-5.
4. Kumar Y, Qunibi M, Neal TJ, Yoxall CW. Time to positivity of neonatal blood cultures. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;85F:182-6.
5. Polin RA, Saiman L. Nosocomial infections in the neonatal intensive care unit. *NeoReviews* 2003;4(3):e81.
6. Randolph DA. The neonatal adaptive immune system. *NeoReviews* 2005;6(10):e454-e62.
7. Schrag S, Schuchat A. Prevention of neonatal sepsis. *Clin Perinatol* 2005;32:601-15.
8. Vargas L, Casellas JM, Gales A, Tomé G, Sader H, Lanza A, et al. Survey of bloodstream infection isolates: SENTRY Antimicrobial Surveillance Program in Buenos Aires, Argentina (1997-2002). *Rev Panam Infectol* 2006;8(3):11-7.
9. Hoberman A, Wald ER, Reynolds EA. Pyuria and bacteriuria in urine specimens obtained by catheter from young children with fever. *J Pediatr* 1994;124:513-9.
10. Hellerstein S. Urinary tract infections: old and new concepts. *Ped Clin N America* 1995;42:6:1433-57.
11. Byington CL, Rittichier KK, Basserr KE, Castillo H, Glasgow TS, Daly J, et al. Serious bacterial infections in febrile Infants younger than 90 days of age: the importance of ampicillin-resistant pathogens. *Pediatr* 2003;111:964-8.
12. Bauer S, Eliakim A, Pomeranz A, Regev R, Litmanovits I, Amon S, et al. Urinary tract infection in very low birth weight preterm infants. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:426-9.

13. Tamim M, Alesseh H, Aziz H. Analysis of the efficacy of urine culture as part of sepsis. Littlewood JM, Kite P, Kite BA. Incidence of neonatal urinary tract infection. *Arch Dis Child* 1969;44:617-20.
14. Heath PT, Balfour G, Weisner AM, et al. McCartney AC. Group B streptococcal disease in UK and Irish infants younger than 90 days. *Lancet* 2004;363:292-4.
15. Fluegge K, Siedler A, Heinrich B, et al. Incidence and clinical presentation of invasive neonatal group B streptococcal infections in Germany. *Pediatrics* 2006;117:e1139-45.
16. Neto MT. Group B streptococcal disease in Portuguese infants younger than 90 days. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93:F90-F93.
17. Hyde TB, Hilger TM, Reingold A, Farley M, O'Brien K, and Schuchat A. Trends in incidence and antimicrobial resistance of early-onset sepsis: population-based surveillance in San Francisco and Atlanta. *Pediatrics* 2002;110:690-95.
18. González M, Caraballo M, Guerrero S, Montenegro S. Sepsis neonatal y prematuridad. *Revista de Posgrado de la Vía Cátedra de Medicina* 2006;160:22-8.
19. Stoll BJ, Hansen NI, Higgins RD, Fanaroff AA, Duara S, Goldberg R, Laptook A, Walsh M, Oh W, Hale E. Very low birth weight preterm infants with early onset neonatal sepsis: the predominance of gram-negative infections continues in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 2002-2003. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(7):635-9.
20. Lopez Sastre JB, Fernandez Colomer B, Coto Cotallo GD, Ramos Aparicio A. Trends in the epidemiology of neonatal sepsis of vertical transmission in the era of group B streptococcal prevention. *Acta Paediatr* 2005;94(4):451-7.
21. Berger A, Witt A, Haiden N, Kretzer V, Heinze G, Pollak A. Amniotic cavity cultures, blood cultures, and surface swabs in preterm infants—useful tools for the management of early-onset sepsis? *J Perinat Med* 2004;32(5):446-52.
22. Jardine L, Davies MW, Faoagali J. Incubation time required for neonatal blood cultures to become positive. *J Paediatr Child Health* 2006;42(12):797-802.
23. Metsvaht T, Pisarev H, Ilmoja M, Parm U, Maipuu L, Merila M, Müürsepp P, Lutsar I. Clinical parameters predicting failure of empirical antibacterial therapy in early onset neonatal sepsis, identified by classification and regression tree analysis. *BMC Pediatrics* 2009;9:72. Internet. En línea, disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/9/72>. Consultado el 07 de enero de 2009.
24. Morales WJ, Dickey SS, Bornick P, Lim DV. Change in the antibiotic resistance of group B Streptococcus: impact on intrapartum management. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:310-4.
25. Towers CV, Carr MH, Padilla G, Asrat T. Potential consequences of widespread antepartum use of ampicillin. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:879-83.
26. Drews MB, Ludwig AC, Leitis JU, Easchner FD. Low birth weight and nosocomial infection of neonates in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect* 1995;30:65-72.
27. Urrea M, Iriondo M, Thio M, Krauel X, Serra M, LaTorre C, Jimenez RI. A prospective incidence study of nosocomial infections in a neonatal care unit. *Am J Infect Control* 2003;31:505-7.
28. Efrid MM, Rojas MA, Lozano JM, Bose CL, Rojas MX, Rondon MA, Ruiz G, Pineros JG, Rojas C, Robayo G, Hoyos A, Gosendi ME, Cruz H, Leon A. Epidemiology of nosocomial infections in selected neonatal intensive care units in Colombia, South America. *J Perinatol* 2005;25(8):531-6.
29. van der Zwet WC, Kaiser AM, van Elburg RM, Berkhof J, Fetter WPF, Parlevliet GA, Vandenbroucke-Grauls CMJE. Nosocomial infections in a Dutch neonatal intensive care unit: surveillance study with definitions for infection specifically adapted for neonates. *J Hosp Infect* 2006; 61:300-11.
30. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC. CDC definitions for nosocomial infections. En: RN Olmsted, ed. APIC infection control and applied epidemiology: principles and practice. Mosby Editores. St. Louis, 1996. p. A1-20.
31. Baltimore RS. Neonatal nosocomial infections. *Semin Perinatol* 1998;22:25-32.
32. BATTERY JP. Blood cultures in newborns and children: optimizing an everyday test. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;87(1):F25-28.
33. Clark R, Powers R, White R, Bloom B, Sanchez P, Benjamin DK. Nosocomial infection in the NICU: a medical complication or unavoidable problem? *Journal of Perinatology* 2004;24:382-8.
34. Salamati P, Rahbarimanesh A, Yunesian M, Naseri M. Neonatal nosocomial infections in Bahrami Children Hospital. *Indian J Pediatr* 2006;73(3):197-200.
35. Cifuentes Y, Ruiz A, Leal A, Muñoz L, Herrera M, Jiménez L. Perfil microbiológico de aislamientos en unidades neonatales en un hospital de tercer nivel de Bogotá, Colombia. *Rev. Salud Pública* 2005;7(2):191-200.
36. López JB, Coto D, Fernandez B. Neonatal sepsis of nosocomial origin: an epidemiological study from the "Grupo de Hospitales Castrillo". *J Perinat Med* 2002;30(2):149-57.
37. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002;110(2 Pt 1):285-91.
38. Mehr SS, Sadowsky JL, Doyle LW, Carr J. Sepsis in neonatal intensive care in the late 1990s. *J Paediatr Child Health* 2002;38(3):246-51.
39. Ahmed AS, Chowdhury MA, Hoque M, Darmstadt GL. Clinical and bacteriological profile of neonatal septicemia in a tertiary level pediatric hospital in Bangladesh. *Indian Pediatr* 2002;39(11):1034-9.
40. Nambiar S, Singh N. Change in epidemiology of health care-associated infections in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21(9):839-42.
41. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2002;347(4):240-7.
42. Shimabuku R, Velásquez P, Yabar J, Zerpa R, Arribasplata G, Fernández S, et al. Etiología y susceptibilidad antimicrobiana de las infecciones neonatales. *An Fac Med* 2004;65(1):19-24.
43. Peregrino B, Villegas S, Leños M, Solórzano SF, Miranda NM. Cefalotina y ampicina para el tratamiento de la sepsis neonatal de adquisición nosocomial en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2004;61(5):393-401.